

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 3 月 28 日 (28.03.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/24166 A1

- (51) 国際特許分類: **A61K 9/16**, 9/20, 9/30, 31/496, 45/00, 47/10, 47/26, 47/30 (FUJIHARA, Kazuyuki) [JP/JP]; 〒569-0857 大阪府高槻市玉川1-9-1-511 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/07983 (74) 代理人: 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (22) 国際出願日: 2001 年 9 月 14 日 (14.09.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-288234 2000 年 9 月 22 日 (22.09.2000) JP (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 富士原和之

[続葉有]

(54) Title: ORAL PREPARATIONS WITH FAVORABLE DISINTEGRATION CHARACTERISTICS

(54) 発明の名称: 崩壊性が良好な経口製剤

(57) Abstract: Oral preparations containing a hardly water-soluble active ingredient and having favorable disintegration characteristics which comprise a molded solid article (for example, granules) obtained by mixing the hardly water-soluble active ingredient, a first disintegrating agent and a water-soluble filler with the use of a water-soluble polymer binder and then mixing this molded solid article with a second disintegrating agent, or a molded solid article obtained by mixing the hardly water-soluble active ingredient, a disintegrating agent and a sugar alcohol with the use of a water-soluble polymer binder. When orally administered, these preparations show excellent elution of the active ingredient in the digestive tract. Moreover, these preparations can show the same elution behavior at different contents of the active ingredient and thus enable the selection of the most suitable drug for each patient, which makes these preparations highly useful in clinical medicine.

(57) 要約:

水溶性高分子結合剤を用いて、水難溶性有効成分と第一崩壊剤および水溶性賦形剤との固体成形体、例えば造粒物を調製し、この固体成形体と第二崩壊剤と混合して得られる混合物からなるか、あるいは水難溶性有効成分と崩壊剤および糖アルコールから水溶性高分子結合剤を用いて調製される固体成形体からなる、崩壊性が良好な水難溶性有効成分含有経口製剤を提供する。該製剤は経口投与された場合に、消化管内での有効成分の溶出性に優れ、かつ有効成分の含量が異なる製剤間で同等の溶出挙動を示すことができ、個々の患者に応じて最も適した薬剤の選択を可能にし、臨床上極めて有用である。



WO 02/24166 A1



添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## 崩壊性が良好な経口製剤

## 5 技術分野

本発明は、水難溶性成分を有効成分とする崩壊性が良好な経口製剤に関する。詳しくは水難溶性成分を有効成分とする経口製剤において、有効成分の含量が変動しても、同等の溶出挙動を示す経口投与用製剤、特に錠剤に関する。さらに詳しくは水難溶性成分を有効成分とする経口製剤において、有効成分の含量が数m

10 g～数十mgの範囲、例えば5mg～20mgまたは5mg～40mgの範囲、で変動しても、速溶解性を示し、かつ、同一組成比において同等の溶出挙動を示す経口投与用製剤、特に錠剤に関する。

## 背景技術

15 含量が異なる製剤を同一用量で服用したときの生物学的同等性を保証することを目的として医薬審第64号(平成12年2月14日公布)にて『含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン』が示され、含量が異なる製剤において、胃、腸および口腔内の各pH値に対応するpH1.2、3.0～5.0および6.8の緩衝液、水、生理食塩水などの各試験液で同等の溶出挙動を示すこ

20 とが求められるようになった。

水に対する溶解性の良好な薬剤に関しては、同等の溶出挙動を示す含量が異なる製剤を製造することはその水溶性のため容易である。これに対し、水難溶性成分を有効成分とする薬剤で同等の溶出挙動を示す含量が異なる製剤を製造することは、有効成分と水との親和性が低い等の理由で困難であった。

25

## 発明の開示

本発明の目的は、水難溶性成分を有効成分とし、該有効成分の含量が異なっても速溶解性を示し、かつ、同等の溶出挙動を示す経口用の製剤、とくに有効成分の含量を増大した場合に低含量の製剤の複数錠と同様の溶出挙動を示し、水難溶

性の有効成分を所望の濃度に放出し得る経口製剤を提供することにある。

本発明者らは、前記課題を解決するために鋭意検討したところ、製剤化を下記の手順：

(1) 第一崩壊剤と水溶性賦形剤との混合物と水難溶性有効成分とを水溶性高分子結合剤を用いて固体成形体(例えば、造粒物)とし、これに第二崩壊剤を混合させて製剤化する；

(2) 水難溶性有効成分、第一崩壊剤、水溶性賦形剤との混合物を、水溶性高分子結合剤を用いて固体成形体とし、これに第二崩壊剤を混合させて製剤化する；

(3) 第一崩壊剤と糖アルコールとの混合物と水難溶性有効成分とを水溶性高分子結合剤を用いて固体成形体とし、製剤化する；

(4) 水難溶性有効成分、第一崩壊剤、糖アルコールとの混合物を、水溶性高分子結合剤を用いて固体成形体とし、製剤化する；

で行うことにより製剤が良好な崩壊性を示し、水難溶性の有効成分が所望の濃度で放出されることにより、有効成分の含量の多少にかかわらず、速溶解性を示し、かつ、同様の溶出挙動を示し、所期の目的を達成し得ることを見だし、本発明を完成させるに至った。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の製剤をさらに詳細に説明する。

本発明によれば、下記のような種々の態様の経口製剤が提供される。

(1) 水難溶性の有効成分と水溶性高分子結合剤を含有する水懸濁液を水溶性賦形剤と第一崩壊剤の混合物に散布しながら造粒して得られる造粒物と、第二崩壊剤との混合物からなる崩壊性が良好な経口製剤。

(2) (1)記載の崩壊性が良好な経口製剤が錠剤の形態である経口製剤。

(3) 水溶性賦形剤と第一崩壊剤からなる内層上に、水溶性高分子結合剤の層を介して水難溶性有効成分含有層を設けてなる有効成分含有積層体と、第二崩壊剤との混合物からなる崩壊性が良好な経口製剤。

(4) 水溶性高分子結合剤の水溶液を、水難溶性の有効成分、水溶性賦形剤および第一崩壊剤の混合物に散布しながら造粒して得られる造粒物と、第二崩壊剤

との混合物からなる崩壊性が良好な経口製剤。

(5) (4)記載の崩壊性が良好な経口製剤が錠剤の形態である経口製剤。

(6) 水難溶性の薬物、水溶性賦形剤および第一崩壊剤が水溶性高分子結合剤を介して相互に結合した有効成分含有造粒物と第二崩壊剤との混合物からなる崩壊性が良好な経口製剤。

(7) 水難溶性の有効成分と水溶性高分子結合剤を含有する水懸濁液を糖アルコールと第一崩壊剤の混合物に散布しながら造粒して得られる造粒物からなる崩壊性が良好な経口製剤。

(8) (7)記載の崩壊性が良好な経口製剤が錠剤の形態である経口製剤。

(9) 糖アルコールと第一崩壊剤からなる内層上に、水溶性高分子結合剤の層を介して水難溶性有効成分含有層を設けてなる有効成分含有積層体からなる崩壊性が良好な経口製剤。

(10) 水溶性高分子結合剤の水溶液を、水難溶性の有効成分、糖アルコールおよび第一崩壊剤の混合物に散布しながら造粒して得られる造粒物からなる崩壊性が良好な経口製剤。

(11) (10)記載の崩壊性が良好な経口製剤が錠剤の形態である経口製剤。

(12) 水難溶性の薬物、糖アルコールおよび第一崩壊剤が水溶性高分子結合剤を介して相互に結合した有効成分含有造粒物からなる崩壊性が良好な経口製剤。

(13) 水難溶性の有効成分がpH1.0、3.0から5.0または6.8のいずれかで、約0.1mg/ml以下の溶解度を有する難溶性化合物である、(1)から(12)のいずれかに記載の崩壊性が良好な経口製剤；

(14) 水難溶性の有効成分の平均粒子径が約0.5～5μmである(1)から(12)のいずれかに記載の崩壊性が良好な経口製剤；

(15) 水溶性賦形剤が糖または糖アルコールである(1)、(2)、(3)、(4)、(5)または(6)記載の崩壊性が良好な経口製剤；

(16) 水溶性賦形剤が糖アルコールである(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、または(6)記載の崩壊性が良好な経口製剤；

(17) 水溶性賦形剤が糖および糖アルコールである(1)、(2)、(3)、(4)、(5)または(6)記載の崩壊性が良好な経口製剤；

(18) 水溶性賦形剤が、乳糖、ショ糖、フラクトオリゴ糖、パラチノース、ブドウ糖、マルトース、還元麦芽糖、粉飴、果糖、異性化乳糖、還元乳糖、蜂蜜糖、D-ソルビトール、D-マンニトール、マルチトール、エリスリトールまたはキシリトールの1種または2種以上から選ばれる(1)、(2)、(3)、(4)、

5 (5)または(6)記載の崩壊性が良好な経口製剤；

(19) 水溶性賦形剤が、D-ソルビトール、D-マンニトール、エリスリトールまたはキシリトールの1種または2種以上から選ばれる、(1)、(2)、(3)、(4)、(5)または(6)記載の崩壊性が良好な経口製剤；

10 (20) 糖アルコールが、D-ソルビトール、D-マンニトール、エリスリトールまたはキシリトールの1種または2種以上から選ばれる、(7)、(8)、(9)、(10)、(11)または(12)記載の崩壊性が良好な経口製剤；

15 (21) D-ソルビトール、D-マンニトール、エリスリトールまたはキシリトールの1種または2種以上から選ばれた水溶性賦形剤を含有し、さらに、乳糖、ショ糖、フラクトオリゴ糖、パラチノース、ブドウ糖、マルトース、還元麦芽糖、粉飴、果糖、異性化乳糖、還元乳糖または蜂蜜糖から1種または2種以上選ばれた水溶性賦形剤を含有する(1)、(2)、(3)、(4)、(5)または(6)記載の崩壊性が良好な経口製剤；

20 (22) D-ソルビトール、D-マンニトール、エリスリトールまたはキシリトールの1種または2種以上から選ばれた糖アルコールを含有し、さらに、乳糖、ショ糖、フラクトオリゴ糖、パラチノース、ブドウ糖、マルトース、還元麦芽糖、粉飴、果糖、異性化乳糖、還元乳糖または蜂蜜糖から1種または2種以上選ばれた水溶性賦形剤を含有する(7)、(8)、(9)、(10)、(11)または(12)記載の崩壊性が良好な経口製剤；

25 (23) 水溶性賦形剤の平均粒子径が約 $10\mu\text{m}$ から $150\mu\text{m}$ である(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、または(6)記載の崩壊性が良好な経口製剤；

(24) 糖アルコールの平均粒子径が約 $10\mu\text{m}$ から $150\mu\text{m}$ である((7)、(8)、(9)、(10)、(11)または(12)記載の崩壊性が良好な経口製剤；

(25) 第一崩壊剤がコンスターチ、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナト

リウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムまたはクロスポピドンである、(1)から(12)のいずれかに記載の崩壊性が良好な経口製剤；

5 (26) 水溶性高分子結合剤がヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カンテン、デンプン、デキストリンまたはゼラチンである、(1)から(12)のいずれかに記載の崩壊性が良好な経口製剤；

10 (27) 第二崩壊剤が乳糖、無水リン酸水素カルシウム、リン酸カルシウム、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムまたはクロスポピドンの1種または2種以上である、(1)、(2)、(3)、(4)、(5)または(6)記載の崩壊性が良好な経口製剤；

15 (28) 打錠硬度が約50から200Nである、(2)、(5)、(8)または(11)記載の崩壊性が良好な経口製剤；

(29) 水難溶性の有効成分と水溶性高分子結合剤を含有する水懸濁液を賦形剤と第一崩壊剤の混合物に散布しながら造粒して得られる造粒物に対し第二崩壊剤の配合量が20～1200w/w%(重量比)である(1)または(2)記載の崩壊性が良好な経口製剤；

20 (30) 水難溶性の有効成分と賦形剤と第一崩壊剤の混合物に水溶性高分子結合剤の水溶液を散布しながら造粒して得られる造粒物に対し第二崩壊剤の配合量が20～1200w/w%(重量比)である(4)または(5)記載の崩壊性が良好な経口製剤；

25 (31) 水溶性賦形剤が水難溶性の有効成分に対し、約250～2000重量%(w/w%、以下同じ)の範囲で配合される(1)、(2)、(3)、(4)、(5)または(6)記載の崩壊性が良好な経口製剤；

(32) 糖アルコールが水難溶性の有効成分に対し、約250～2000重量%(w/w%、以下同じ)の範囲で配合される(7)、(8)、(9)、(10)、(11)または(12)記載の崩壊性が良好な経口製剤；

(33) 第一崩壊剤が水難溶性の有効成分に対し、約5～300重量%の範囲で配合される(1)から(12)のいずれかに記載の崩壊性が良好な経口製剤；

(34) 水溶性高分子結合剤が水難溶性の有効成分に対し、約6～80重量%の範囲である(1)から(12)のいずれかに記載の崩壊性が良好な経口製剤；

5 (35) 製剤中の水溶性高分子結合剤の配合量が約1～10重量%である(1)から(12)のいずれかに記載の崩壊性が良好な経口製剤；

(36) 製剤中の水溶性高分子結合剤の配合量が約1～5重量%である(1)から(12)のいずれかに記載の崩壊性が良好な経口製剤；

10 (37) 水難溶性の有効成分と水溶性高分子結合剤を含有する水懸濁液を水溶性賦形剤と第一崩壊剤の混合物に散布しながら造粒して得られる造粒物；

(38) 水溶性賦形剤、第一崩壊剤および水難溶性の有効成分からなる粉体に水溶性高分子結合剤を適用して各成分を相互に結合させた水難溶性有効成分含有造粒物；

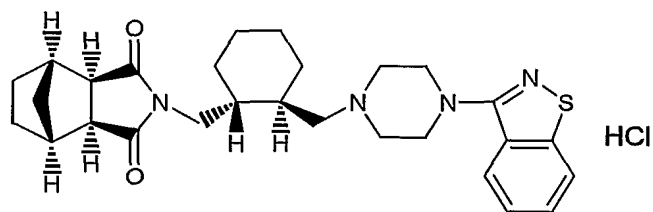
15 (39) 水難溶性の有効成分と水溶性高分子結合剤を含有する水懸濁液を糖アルコールと第一崩壊剤の混合物に散布しながら造粒して得られる造粒物；

(40) 糖アルコール、第一崩壊剤および水難溶性の有効成分からなる粉体に水溶性高分子結合剤を適用して各成分を相互に結合させた水難溶性有効成分含有造粒物；

20 (41) 水難溶性有効成分が、N-[4-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-(2R,3R)-2,3-テトラメチレン-ブチル]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-ビスクロ[2,2,1]ヘプタンジカルボキシイミド・塩酸塩である(1)から(40)のいずれかに記載の崩壊性が良好な経口製剤等に関する。

25 「水難溶性有効成分」としては、水に対する溶解度が低く、とくに、胃、腸および口腔内の各pH値に対応するpH1.0、3.0から5.0および6.8のいずれかのpH値において、溶解度が約0.1mg/ml以下である難溶性の化合物が含まれる。具体的な化合物としては、例えば、下記式：





で示されるN-[4-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピ  
ペラジニル]-(2R,3R)-2,3-テトラメチレン-ブチル]-(1'R,2'S,  
3'R,4'S)-2,3-ビスクロ[2,2,1]ヘプタンジカルボキシイミド・塩  
5 酸塩(以下、化合物1と略す)(特許第2800953号参照)が挙げられる。この  
化合物1は向精神病作用を持つことが知られており、分裂病等の治療薬として有  
効である。

なお、これら水難溶性有効成分は、微粉碎されていることが好ましく、平均粒  
子径としては例えば、約0.5~5 μmの範囲が挙げられる。

10 「水溶性高分子結合剤」としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、  
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアル  
コール(部分けん化物)、プルラン、デンプン、デキストリン、ゼラチン等が挙げ  
られる。好ましいものとしては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプ  
ロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール(部分  
15 けん化物)が挙げられる。該水溶性高分子結合剤は、これらの1種または同時に  
2種類以上を用いることができる。

「第一崩壊剤」としては、例えば、コンスターチ、結晶セルロース、低置換度  
ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カル  
メロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスター  
チナトリウム、クロスポピドン等が挙げられる。該第一崩壊剤は、1種または同  
20 時に2種以上を使用することができる。該第一崩壊剤の平均粒子径としては、例  
えば、約5~約75 μmの範囲のものが挙げられ、好ましくは約5~約75 μm  
の範囲の平均粒子径を有し、75 μmを越える粒子が全体の5%以下であること  
が望ましい。

25 「第二崩壊剤」としては、例えば、乳糖、無水リン酸水素カルシウム、リン酸  
カルシウム、結晶セルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロ

タルサイト、合成ケイ酸アルミニウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスポピドン等が挙げられる。好ましいものとしては、乳糖、無水リン酸水素カルシウム、リン酸カルシウム、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスポピドンが挙げられる。該第二崩壊剤は1種または同時に2種以上を使用することができる。

第二崩壊剤の平均粒子径としては、例えば約5～約500 $\mu\text{m}$ 範囲、好ましくは約30～350 $\mu\text{m}$ の範囲が挙げられる。

「水溶性賦形剤」としては、例えば、糖アルコール、糖が挙げられる。具体的には、例えば、乳糖、ショ糖、フラクトオリゴ糖、パラチノース、ブドウ糖、マルトース、還元麦芽糖、粉飴、果糖、異性化乳糖、還元乳糖、蜂蜜糖等の糖、D-ソルビトール、D-マンニトール、マルチトール、エリスリトール、キシリトール等の糖アルコール等が挙げられる。該水溶性賦形剤は、1種または同時に2種以上を使用することができる。

水難溶性の有効成分の含量が大幅に変動する場合、例えば、5mg～40mgの範囲で変動する場合でも、速溶解性を示し、かつ、同等の溶出挙動を示す経口投与用製剤の製造に用いられる好ましい水溶性賦形剤としては、D-ソルビトール、D-マンニトール、エリスリトール、キシリトール等の糖アルコールが挙げられる。この場合、例えば、乳糖、ショ糖、フラクトオリゴ糖、パラチノース、ブドウ糖、マルトース、還元麦芽糖、粉飴、果糖、異性化乳糖、還元乳糖、蜂蜜糖等の糖を同時に含有してもよい。

本発明の経口製剤は、経口投与した場合に、水難溶性の有効成分をその含量に影響されることなく、速溶解性を示し、かつ、同様の溶出挙動にて有効成分が放出され、所望の血中濃度をもたらす特徴を有する。本発明の経口製剤には、種々の剤形が含まれ、例えば丸剤、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル剤等が含まれる。

本発明の経口製剤の調製は、所望の剤形により異なるが、いずれも常法にしたがって所望の剤形にすることが可能である。具体的には以下の方法で製造するこ

とができる。

## 製造方法 1

### (1) 水溶性高分子結合剤水溶液の調整

5 水溶性高分子結合剤を精製水に溶解する。その際の温度は、例えば、約 20℃ から 90℃ の範囲から選択され、好ましくは、約 20℃ から 70℃ の範囲から選択される。水溶性高分子結合剤の量は、精製水の量に対し、例えば約 1 ～ 20 重量%、好ましくは約 2 ～ 8 重量% の範囲から選択される。

### (2) 水溶性高分子結合剤および水難溶性有効成分含有水懸濁液の調製：

10 上記(1)で調製された水溶性高分子結合剤の水溶液に水難溶性有効成分を分散懸濁させる。この懸濁液の調製は、例えば、約 20℃ から 90℃ の範囲、好ましくは、約 20℃ から 40℃ の範囲から選択される温度で行う。

水溶性高分子結合剤の配合量としては、水難溶性有効成分に対し、例えば、約 3 ～ 約 200 重量% の範囲、好ましくは約 6 ～ 約 80 重量% の範囲から選択される。

15 水難溶性有効成分は、微粉碎されていることが好ましく、具体的な平均粒子径としては例えば、約 0.5 ～ 5  $\mu\text{m}$  の範囲が挙げられる。

### (3) 有効成分含有水懸濁液と第一崩壊剤との混合、造粒：

20 水溶性賦形剤と第一崩壊剤を仕込んだ流動層造粒機に、上記(2)の工程で調製された水溶性高分子結合剤と水難溶性有効成分とを含有する水懸濁液を散布しながら造粒する。

この造粒工程は、例えば、約 50℃ から 90℃ の範囲、好ましくは、約 60℃ から 80℃ の範囲から選択される給気温度で行う。造粒時間としては、例えば、約 30 分から 180 分間の範囲、好ましくは、約 40 分から 150 分間の範囲で行う。

25 造粒装置としては、例えば、流動層造粒 (Fluid Bed Granulation)、回転造粒 (Roto Granulation) に分類される造粒装置が挙げられ、好ましくは流動層造粒機 (Fluid Bed Granulator)、回転流動層造粒機 (Roto Fluid Bed Granulator) 等が挙げられる。

水溶性賦形剤は、水難溶性有効成分に対し、例えば、約 200 ～ 約 2000 重

量%の範囲、好ましくは約250～約1200重量%の範囲の量で配合される。

第一崩壊剤の配合量は、水難溶性有効成分に対し、約5～300重量%の範囲、好ましくは約30～150重量%の範囲から選択される。

(4) 造粒物の乾燥：

- 5       上記水難溶性有効成分と第一崩壊剤を含有する造粒物を、減圧または常圧にて乾燥する。この乾燥は、赤外線水分計にて測定される乾燥減量値が、例えば、約3重量%以内、好ましくは2重量%以内になるように行う。

(5) 乾燥造粒物と第二崩壊剤との混合：

- 10       上記(4)で乾燥された水難溶性有効成分および第一崩壊剤を含有する造粒物を、  
ついで、第二崩壊剤と混合する。混合装置としては、例えば、攪拌ミキサー[タンブル] (Diffusionmixers [Tumble]) に分類される混合機が挙げられる。必要に応じて、該混合機で混合した後、衝撃式粉砕機 (Impact Mills) に分類される粉砕機で粉砕する。攪拌ミキサー[タンブル] (Diffusionmixers [Tumble]) としては、  
15       例えば、タンブラーブレンダー (Tumble Blender)、Vブレンダー (V Blenders)、  
ダブルコーン (Double Cone)、ビンタンブラー (Bin Tumble) 等が挙げられる。衝撃式粉砕機としては、例えば、ハンマーコンベンショナル (Hammer  
Conventional) 粉砕機等が挙げられる。

- 20       第二崩壊剤の配合量としては、水難溶性の有効成分と水溶性高分子結合剤の水懸濁液を第一崩壊剤と水溶性賦形剤に散布することで得られた造粒物に対し、  
例えば20～1200w/w% (重量比) 範囲から選択される。

(6) 滑沢剤の配合：

上記造粒物と第二崩壊剤との混合物はそのまま打錠して錠剤にすることもできるが、好ましくは滑沢剤を配合して打錠する。

- 25       この滑沢剤の配合は、上記(5)の混合物に滑沢剤を加えて混合すればよい。混合装置としては、例えば、攪拌ミキサー[タンブル] (Diffusionmixers [Tumble]) に分類される混合機が挙げられ、具体的には、タンブラーブレンダー (Tumble Blender)、Vブレンダー (V Blenders)、ダブルコーン (Double Cone)、ビンタンブラー (Bin Tumble) が挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油、ステ

アリン酸、ステアリン酸カルシウム、ベヘン酸グリセリン、ステアリルフマル酸ナトリウム等が挙げられる。

該滑沢剤の配合量は、錠剤全重量に基づいて、例えば0.3～3重量%の範囲、好ましくは約0.5～1.5重量%の範囲から選択される。

5 (7) 打錠：

上記混合物を常法により打錠して錠剤を調製する。

打錠装置としては、錠剤プレス (Tablet Press) に分類される打錠機を使用するのが好ましい。

打錠硬度としては、例えば約50～200Nの範囲から選択される。

10 (8) フィルムコーティング：

上記錠剤には、必要によりフィルムコーティングすることができる。コーティング装置として、例えばコーティングパンに分類される装置が挙げられ、好ましくは、通気式コーティングシステム (Perforated Coating System) で分類される装置が挙げられる。

15 コーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の基剤とポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール等の可塑剤を組み合わせたものが挙げられる。また、必要に応じて、酸化チタン、マンニット等の添加剤を加えてもよい。

20 (9) 乾燥：

上記のようにして得られる錠剤を乾燥する。乾燥は減圧または常圧で行い、赤外線水分計にて測定される乾燥減量値が、例えば、約3重量%以内、好ましくは2重量%以内になるように行う。

25 製造方法 2

(1) 水溶性高分子結合剤の水溶液の調製：

水溶性高分子結合剤を精製水に溶解する。その際の温度としては、例えば、約20℃から90℃の範囲から選択され、好ましくは、約20℃から70℃の範囲から選択される。水溶性高分子結合剤の量としては、精製水の量に対し、例えば

約 1 ～ 20 重量%の範囲、好ましくは約 2 ～ 8 重量%の範囲から選択される。

(2) 有効成分含有造粒物の調製：

水難溶性有効成分、水溶性賦形剤および第一崩壊剤を仕込んだ流動層造粒機に、上記(1)の工程で調製された水溶性高分子結合剤を散布しながら造粒する。

- 5        造粒工程は、例えば、約 50℃から 90℃、好ましくは、約 60℃から 80℃の範囲から選択される給気温度で行う。造粒時間としては、例えば、約 30分から 180分間範囲、好ましくは、約 40分から 150分間の範囲で行う。

- 10       造粒装置としては、例えば、流動層造粒(Fluid Bed Granulation)、回転造粒(Roto Granulation)に分類される造粒装置が挙げられ、好ましくは流動層造粒機(Fluid Bed Granulator)、転動型流動層造粒機(Roto Fluid Bed Granulator)等が挙げられる。

水溶性賦形剤の配合量としては、水難溶性有効成分に対し、例えば、約 200 ～ 約 2000 重量%の範囲、好ましくは約 250 ～ 約 1200 重量%の範囲から選択される。

- 15       水難溶性有効成分は、微粉碎されていること好ましく、具体的な平均粒子径としては例えば、約 0.5 ～ 5  $\mu\text{m}$ の範囲が挙げられる。

第一崩壊剤の配合量としては、水難溶性有効成分に対し、例えば、約 5 ～ 300 重量%の範囲、好ましくは約 30 ～ 150 重量%の範囲が挙げられる。

(3) 造粒物の乾燥：

- 20       上記造粒物を、減圧または常圧にて乾燥する。この乾燥は、赤外線水分計にて測定される乾燥減量値が、例えば、約 3 重量%以内、好ましくは 2 重量%以内になるように行う。

(4) 乾燥造粒物と第二崩壊剤との混合：

- 25       上記(3)で乾燥した造粒物を、第二崩壊剤と混合する。混合装置としては、例えば、攪拌ミキサー[タンブル](Diffusionmixers [Tumble])に分類される混合機が用いる。必要に応じて、該混合機で混合した後、衝撃式粉碎機(Impact Mills)に分類される粉碎機で粉碎する。攪拌ミキサー[タンブル](Diffusionmixers [Tumble])としては、例えば、タンブラーブレンダー(Tumble Blender)、Vブレンダー(V Blenders)、ダブルコーン(Double Cone)、ビンタンブラー(Bin

Tumble)等が挙げられる。衝撃式粉碎機としては、例えば、ハンマーコンベンショナル(Hammer Conventional)粉碎機等が挙げられる。

第二崩壊剤の配合量としては、水難溶性の有効成分と水溶性高分子結合剤の水懸濁液を水溶性賦形剤に散布することで得られた造粒物に対し、例えば20～1200w/w%の範囲から選択される。

(5)滑沢剤の配合：

上記造粒物と第二崩壊剤との混合物はそのまま打錠して錠剤にすることもできるが、好ましくは、滑沢剤を配合して打錠する。

滑沢剤の配合は、上記(4)の混合物に滑沢剤を加えて混合する。混合装置としては、例えば、攪拌ミキサー[タンブル](Diffusionmixers [Tumble])に分類される混合機が用いられる。具体的には、タンブラーブレンダー(Tumble Blender)、Vブレンダー(V Blenders)、ダブルコーン(Double Cone)、ビンタンブラー(Bin Tumble)等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ベヘン酸グリセリン、ステアリルフマル酸ナトリウム等が挙げられる。滑沢剤の配合量としては、錠剤全重量に基づいて、例えば0.3～3重量%の範囲、好ましくは約0.5～1.5重量%の範囲から選択される。

(6)打錠：

上記混合物を打錠して錠剤を調製する。

打錠装置としては、例えば、錠剤プレス(Tablet Press)に分類される打錠機等が挙げられる。打錠硬度としては、例えば約50～200Nの範囲から選択される。

(7)フィルムコーティング：

上記錠剤には、必要に応じてフィルムコーティングしてもよい。コーティング装置としては、例えばコーティングパンに分類される装置が挙げられる。好ましくは、通気式コーティングシステム(Perforated Coating System)で分類される装置が挙げられる。

コーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒ

ドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の基剤と、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール等の可塑剤を組み合わせたものが挙げられる。また、必要に応じて、酸化チタン、マンニ  
5 ット等の添加剤を加え調製することもできる。

#### (8) 乾燥：

上記のようにして得られた錠剤を乾燥する。乾燥は減圧または常圧で行い、赤外線水分計にて測定される乾燥減量値が、例えば、約 3 重量%以内、好ましくは 2 重量%以内になるように行う。

### 10 製造方法 3

#### (1) 水溶性高分子結合剤水溶液の調整

水溶性高分子結合剤を精製水に溶解する。その際の温度は、例えば、約 20℃ から 90℃ の範囲から選択され、好ましくは、約 20℃ から 70℃ の範囲から選  
15 択される。水溶性高分子結合剤の量は、精製水の量に対し、例えば約 1 ～ 20 重量%、好ましくは約 2 ～ 8 重量%の範囲から選択される。

#### (2) 水溶性高分子結合剤および水難溶性有効成分含有水懸濁液の調製：

上記(1)で調製された水溶性高分子結合剤の水溶液に水難溶性有効成分を分散懸濁させる。この懸濁液の調製は、例えば、約 20℃ から 90℃ の範囲、好ま  
しくは、約 20℃ から 40℃ の範囲から選択される温度で行う。

20 水溶性高分子結合剤の配合量としては、水難溶性有効成分に対し、例えば、約 3 ～ 約 200 重量%の範囲、好ましくは約 6 ～ 約 80 重量%の範囲から選択される。

水難溶性有効成分は、微粉碎されていること好ましく、具体的な平均粒子径としては例えば、約 0.5 ～ 5  $\mu\text{m}$  の範囲が挙げられる。

#### 25 (3) 有効成分含有水懸濁液と糖アルコールおよび第一崩壊剤との混合、造粒：

糖アルコールと第一崩壊剤を仕込んだ流動層造粒機に、上記(2)の工程で調製された水溶性高分子結合剤と水難溶性有効成分とを含有する水懸濁液を散布しながら造粒する。

この造粒工程は、例えば、約 50℃ から 90℃ の範囲、好ましくは、約 60℃



から 80℃の範囲から選択される給気温度で行う。造粒時間としては、例えば、約 30 分から 180 分間の範囲、好ましくは、約 40 分から 150 分間の範囲で行う。

5 造粒装置としては、例えば、流動層造粒 (Fluid Bed Granulation)、回転造粒 (Roto Granulation) に分類される造粒装置が挙げられ、好ましくは流動層造粒機 (Fluid Bed Granulator)、回転流動層造粒機 (Roto Fluid Bed Granulator) 等が挙げられる。

糖アルコールは、水難溶性有効成分に対し、例えば、約 200～約 2000 重量%の範囲、好ましくは約 250～約 1200 重量%の範囲の量で配合される。

10 第一崩壊剤の配合量は、水難溶性有効成分に対し、約 5～300 重量%の範囲、好ましくは約 30～150 重量%の範囲から選択される。

#### (4) 造粒物の乾燥：

15 上記水難溶性有効成分と第一崩壊剤を含有する造粒物を、減圧または常圧にて乾燥する。この乾燥は、赤外線水分計にて測定される乾燥減量値が、例えば、約 3 重量%以内、好ましくは 2 重量%以内になるように行う。

#### (5) 滑沢剤の配合：

上記造粒物はそのまま打錠して錠剤にすることもできるが、好ましくは滑沢剤を配合して打錠する。

20 この滑沢剤の配合は、上記造粒物に滑沢剤を加えて混合すればよい。混合装置としては、例えば、攪拌ミキサー[タンブル] (Diffusionmixers [Tumble]) に分類される混合機が挙げられ、具体的には、タンブラーブレンダー (Tumble Blender)、Vブレンダー (V Blenders)、ダブルコーン (Double Cone)、ビンタンブラー (Bin Tumble) が挙げられる。

25 滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ベヘン酸グリセリン、ステアリルフマル酸ナトリウム等が挙げられる。

該滑沢剤の配合量は、錠剤全重量に基づいて、例えば 0.3～3 重量%の範囲、好ましくは約 0.5～1.5 重量%の範囲から選択される。

#### (6) 打錠：

上記混合物を常法により打錠して錠剤を調製する。

打錠装置としては、錠剤プレス (Tablet Press) に分類される打錠機を使用するのが好ましい。

打錠硬度としては、例えば約 50 ～ 200 N の範囲から選択される。

5 (7) フィルムコーティング：

上記錠剤には、必要によりフィルムコーティングすることができる。コーティング装置として、例えばコーティングパンに分類される装置が挙げられ、好ましくは、通気式コーティングシステム (Perforated Coating System) で分類される装置が挙げられる。

10 コーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の基剤とポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール等の可塑剤を組み合わせたものが挙げられる。また、必要に応じて、酸化チタン、マンニット等の添  
15 加剤を加えてもよい。

(8) 乾燥：

上記のようにして得られる錠剤を乾燥する。乾燥は減圧または常圧で行い、赤外線水分計にて測定される乾燥減量値が、例えば、約 3 重量%以内、好ましくは 2 重量%以内になるように行う。

20 製造方法 4

(1) 水溶性高分子結合剤の水溶液の調製：

水溶性高分子結合剤を精製水に溶解する。その際の温度としては、例えば、約 20 °C から 90 °C の範囲から選択され、好ましくは、約 20 °C から 70 °C の範囲から選択される。水溶性高分子結合剤の量としては、精製水の量に対し、例えば  
25 約 1 ～ 20 重量% の範囲、好ましくは約 2 ～ 8 重量% の範囲から選択される。

(2) 有効成分含有造粒物の調製：

水難溶性有効成分、糖アルコールおよび第一崩壊剤を仕込んだ流動層造粒機に、上記 (1) の工程で調製された水溶性高分子結合剤を散布しながら造粒する。

造粒工程は、例えば、約 50 °C から 90 °C、好ましくは、約 60 °C から 80 °C

の範囲から選択される給気温度で行う。造粒時間としては、例えば、約30分から180分間範囲、好ましくは、約40分から150分間の範囲で行う。

5 造粒装置としては、例えば、流動層造粒(Fluid Bed Granulation)、回転造粒(Roto Granulation)に分類される造粒装置が挙げられ、好ましくは流動層造粒機(Fluid Bed Granulator)、転動型流動層造粒機(Roto Fluid Bed Granulator)等が挙げられる。

糖アルコールの配合量としては、水難溶性有効成分に対し、例えば、約200～約2000重量%の範囲、好ましくは約250～約1200重量%の範囲から選択される。

10 水難溶性有効成分は、微粉砕されていること好ましく、具体的な平均粒子径としては例えば、約0.5～5  $\mu\text{m}$ の範囲が挙げられる。

第一崩壊剤の配合量としては、水難溶性有効成分に対し、例えば、約5～300重量%の範囲、好ましくは約30～150重量%の範囲が挙げられる。

### (3) 造粒物の乾燥：

15 上記造粒物を、減圧または常圧にて乾燥する。この乾燥は、赤外線水分計にて測定される乾燥減量値が、例えば、約3重量%以内、好ましくは2重量%以内になるように行う。

### (4) 滑沢剤の配合：

20 上記造粒物はそのまま打錠して錠剤にすることもできるが、好ましくは、滑沢剤を配合して打錠する。

滑沢剤の配合は、上記造粒物に滑沢剤を加えて混合する。混合装置としては、例えば、攪拌ミキサー[タンブル] (Diffusionmixers [Tumble]) に分類される混合機が用いられる。具体的には、タンブラーブレンダー (Tumble Blender)、Vブレンダー (V Blenders)、ダブルコーン (Double Cone)、ビンタンブラー (Bin Tumble) 等が挙げられる。

25 滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ベヘン酸グリセリン、ステアリルフマル酸ナトリウム等が挙げられる。滑沢剤の配合量としては、錠剤全重量に基づいて、例えば0.3～3重量%の範囲、好ましくは約0.5～1.5重量%の範囲から選

択される。

(5) 打錠：

上記混合物を打錠して錠剤を調製する。

5 打錠装置としては、例えば、錠剤プレス (Tablet Press) に分類される打錠機等が挙げられる。打錠硬度としては、例えば約 50 ～ 200 N の範囲から選択される。

(6) フィルムコーティング：

10 上記錠剤には、必要に応じてフィルムコーティングしてもよい。コーティング装置としては、例えばコーティングパンに分類される装置が挙げられる。好ましくは、通気式コーティングシステム (Perforated Coating System) で分類される装置が挙げられる。

15 コーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の基剤と、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール等の可塑剤を組み合わせたものが挙げられる。また、必要に応じて、酸化チタン、マンニット等の添加剤を加え調製することもできる。

(7) 乾燥：

20 上記のようにして得られた錠剤を乾燥する。乾燥は減圧または常圧で行い、赤外線水分計にて測定される乾燥減量値が、例えば、約 3 重量%以内、好ましくは 2 重量%以内になるように行う。

実施例

25 以下に本発明の実施例を挙げるが、本実施例は本発明を説明するためのものであって、本発明をなんら限定するものではない。

実施例 1

A. 化合物 1 の含量 10 mg のフィルムコーティング (F C) 錠 (10 mg 錠) の処方

下記組成からなる顆粒、裸錠および F C 錠を順次調製する (但し、含量は錠剤

1錠あたりに換算した量で示す)。

(a) 顆粒の処方

表 1

成分	含量(m g)
化合物 1	10
乳糖	50
クロスカルメロースナトリウム	6
ポリビニルアルコール	1.2

(b) 裸錠の処方

5

表 2

成分	含量(m g)
上記(a)の顆粒	67.2
無水リン酸水素カルシウム	35
結晶セルロース	17
ステアリン酸マグネシウム	0.8

(c) F C錠の処方

表 3

成分	含量(m g)
上記(b)の裸錠	120
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.95
酸化チタン	0.6
濃グリセリン	0.45
カルナバロウ	微量

B. 製造方法

(1) 結合液の調製：

10

水溶性高分子結合剤のポリビニルアルコール(12 g)を精製水(228 g)に溶解後、調製した水溶性高分子溶液に化合物 1(100 g)を分散懸濁させ、これを結合液とした。

(2) 造粒：

15

水溶性賦形剤の乳糖(500 g)と第一崩壊剤のクロスカルメロースナトリウム(60 g)を流動層造粒機(マルチプレックスMP-01/パウレック製)に仕込み、

上記(1)で調製した結合液を用いて、下記条件でスプレー造粒して、処方(a)を有する顆粒を得た。

造粒条件

給気温度：70℃

5 風量：50m<sup>3</sup>/hr

スプレー速度：10g/分

スプレーノズル径：1.2mm

スプレー圧力：1.0kg/cm<sup>2</sup>

ガン位置：下段

10 (3)顆粒と第二崩壊剤の混合：

上記(2)で調製した造粒物537.6gに第二崩壊剤としての結晶セルロース(136g)および無水リン酸水素カルシウム(280g)を加え、小型V型混合機(筒井理化学器械)を用いて、混合(40rpm、5分)した。引き続き、フィッツミル(ホソカワミクロン)を用いて、混合(2350rpm、ナイフ、16メッシュ)した。混合終了後、滑沢剤のステアリン酸マグネシウム6.4gを配合し、混合(40rpm、5分)した。

15

(4)打錠：

上記(3)で調製した打錠用顆粒をCleanpress Correct12HUK(菊水製作所)を用いて打錠して、処方(b)を有する裸錠を得た。

20 (5)コーティング：

上記(4)で調製した裸錠をハイコーターHCT30N(フロイント産業)を用い、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化チタン、濃グリセリンおよびカルナバロウからなるコーティング剤にて皮膜量が3mgになるように下記条件でコーティングを行い、処方(c)を有するFC錠を得た。

25

FC条件

給気温度：70℃

風量：0.6m<sup>3</sup>/分

パン回転数：15rpm

スプレー圧：0.15MPa

液速 : 5 g / 分

ガン距離 : 11 cm

### C. 溶出試験

5 上記の製造方法にて調製したフィルムコーティング錠の各 1 錠、2 錠、4 錠の溶出試験を、日本薬局方溶出試験法第 2 法に従い、以下の条件で行った。

試験溶液：希釈マックイルベイン緩衝液(diluted McIlvaine buffer、pH 4.0)

パドル回転数：50 rpm

試験液：900 ml

10 以下に溶出試験結果を示す。

表 4

FC錠(10mg錠) 1錠の溶出試験 (溶出率：%)

実施例番号	0分	5分	10分	15分	30分	45分
1	0	71	86	92	95	97

表 5

FC錠(10mg錠) 2錠の溶出試験 (溶出率：%)

実施例番号	0分	5分	10分	15分	30分	45分
1	0	65	83	88	94	96

表 6

FC錠(10mg錠) 4錠の溶出試験 (溶出率：%)

実施例番号	0分	5分	10分	15分	30分	45分
1	0	73	83	86	90	92

### D. 化合物 1 の溶解度の測定

15 日本薬局方に記載の方法に従い、下記の条件で 30 分間処理した場合の化合物 1 の溶解濃度( $\mu$ g/ml)を測定した。

(1) 溶解度測定条件：

溶媒：希釈マックイルベイン緩衝液(diluted McIlvaine buffer)

pH：3.0、3.5、4.0、4.5、5.0

20 方法：HPLC

温度：22～23℃

(2)結果：

表 7

PH	3.0	4.0	5.0
溶解濃度( $\mu$ g/ml)	>20	8.2	0.7

上記表 7 に示されるように、日本薬局方に記載の溶解度測定方法による化合物 1 の 30 分間の溶解濃度は極めて低く、溶解速度も遅いことがわかる。それに対して、実施例 1 で調製された本発明の製剤では、1 錠、2 錠および 4 錠についての溶出試験において、いずれも 15 分での溶出率は 85 % を越え、溶解性が著しく向上しており、しかもその溶出挙動は速溶解性を示した。

なお、製剤の溶出挙動の同等性の評価は、前記医薬審第 64 号『含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン』によれば、速溶解性を示す製剤では、15 分での溶出率が 85 % 以上、若しくは、基準となる製剤の溶出率に対して試験製剤の溶出率が  $\pm 10$  % 以内であるか否かで溶出挙動の同等性を評価することが求められている。

以下の実施例においては、化合物 1 の含量の異なる各種製剤(20 mg 錠、40 mg 錠)について溶出試験を行い、実施例 1 の 10 mg 製剤 2 錠または 4 錠での溶出試験結果における 15 分での溶出率に比較して  $\pm 10$  % 以内若しくは 85 % 以上であるか否かにより溶出挙動の同等性を評価した。

実施例 2 ～ 5

A. 化合物 1 の含量 20 mg の F C 錠(20 mg 錠)の処方

実施例 1 と同様に以下の組成からなる顆粒、裸錠および F C 錠を製造した。

(a) 顆粒の処方

表 8

成分	含量(mg)			
	実施例番号			
	2	3	4	5
化合物 1	20	20	20	20
乳糖	40	39.4	38.8	37.6
クロスカルメロースナトリウム	6	6	6	6
ポリビニルアルコール	1.2	1.8	2.4	3.6



## (b) 裸錠の処方

表 9

成分	含量(m g)			
	実施例番号			
	2	3	4	5
(a) の顆粒	67.2	67.2	67.2	67.2
無水リン酸水素カルシウム	35	35	35	35
結晶セルロース	17	17	17	17
ステアリン酸マグネシウム	0.8	0.8	0.8	0.8

## (c) F C 錠の処方

表 10

成分	含量(m g)			
	実施例番号			
	2	3	4	5
(b) の裸錠	120	120	120	120
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.95	1.95	1.95	1.95
酸化チタン	0.6	0.6	0.6	0.6
濃グリセリン	0.45	0.45	0.45	0.45
カルナバロウ	微量	微量	微量	微量

5

## B. 製造方法

上記表 8、表 9 および表 10 の処方に従い、実施例 1-B に準じて、顆粒、裸錠および F C 錠を順次調製し、各々、上記表 10 に記載の処方を有する F C 錠 (20 m g 錠) を得た。

## C. 溶出試験

10

上記 F C 錠 (20 m g 錠) について実施例 1-C と同様にして溶出試験を行った。その結果を表 11 に示す。

表 1 1

F C錠(20mg錠)1錠の溶出試験 (溶出率：%)

実施例番号	0分	5分	10分	15分	30分	45分
2	0	64	75	81	90	94
3	0	61	78	86	96	98
4	0	61	76	82	89	93
5	0	59	78	84	90	92

上記実施例2～5の錠剤のように、水難溶性の有効成分に対する水溶性高分子の割合を変化させて検討した結果、いずれの配合割合においても速溶解性を示し、水難溶性の有効成分と水溶性高分子結合剤の配合比率が、6～18%の割合で配合された場合に最も効果を示した。

また、これらの製剤の15分における溶出率を、前記実施例1の10mg錠2錠のそれと比較すれば、いずれも±10%以内にあり、前記ガイドラインの溶出挙動の同等性基準に合致しており、いずれの製剤も同等の溶出挙動を示すことが明らかである。

## 実施例6～10

## A. 化合物1の含量20mgのF C錠(20mg錠)の処方

実施例1と同様に下記の組成からなる顆粒、裸錠およびF C錠を製造した。

## (a) 顆粒の処方

表 1 2

成分	含量(mg)				
	実施例番号				
	6	7	8	9	10
化合物1	20	20	20	20	20
乳糖	37.6	37.6	37.6	37.6	37.6
クロスカルメロースナトリウム	6	6	6	6	6
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4

## b)裸錠の処方

表 1 3

成分	含量(m g)				
	実施例番号				
	6	7	8	9	10
(a)の顆粒	67.2	67.2	67.2	67.2	67.2
乳糖	52		35	17	
結晶セルロース		52	17		17
無水リン酸水素カルシウム				35	35
ステアリン酸マグネシウム	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8

## (c) F C錠の処方

表 1 4

成分	含量(m g)				
	実施例番号				
	6	7	8	9	10
(b)の裸錠	120	120	120	120	120
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.95	1.95	1.95	1.95	1.95
酸化チタン	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
濃グリセリン	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45
カルナバロウ	微量	微量	微量	微量	微量

## 5 B. 製造方法

上記表 1 2、表 1 3 および表 1 4 の処方に従い、実施例 1 - B に準じて、顆粒、裸錠および F C 錠を順次調製し、各々、上記表 1 4 に記載の処方を有する F C 錠 (20 m g 錠) を得た。

## C. 溶出試験

10 上記 F C 錠 (20 m g 錠) について実施例 1 - C と同様にして溶出試験を行った。その結果を表 1 5 に示す。

表 1 5

F C錠(20mg錠)1錠の溶出試験				(溶出率：%)		
実施例番号	0分	5分	10分	15分	30分	45分
6	0	54	77	85	91	92
7	0	29	67	84	90	93
8	0	46	75	83	88	90
9	0	64	76	80	85	89
10	0	63	75	80	84	86

上記実施例6～10の錠剤のように、第二崩壊剤の種類および配合割合を変えて調製した本発明の製剤も、いずれも、速溶解性を示し、またそれらの15分での溶出率は、前記実施例1の10mg錠2錠のそれと比較していずれも±10%以内にあり、同等の溶出挙動を示した。

実施例11～14

A. 化合物1の含量20mgのF C錠(20mg錠)の処方

実施例1と同様に下記の組成からなる顆粒、裸錠およびF C錠を製造した。

(a)顆粒の処方

表 1 6

成分	含量(mg)			
	実施例番号			
	11	12	13	14
化合物1	20	20	20	20
乳糖	37.6	37.6	37.6	37.6
クロスカルメロースナトリウム	6	6	6	6
ヒドロキシプロピルセルロース	2.4	2.4	2.4	2.4

## (b) 裸錠の処方

表 1 7

成分	含量(m g)			
	実施例番号			
	11	12	13	14
(a)の顆粒	67.2	67.2	67.2	67.2
乳糖	52		35	17
結晶セルロース		52	17	
無水リン酸水素カルシウム				35
ステアリン酸マグネシウム	0.8	0.8	0.8	0.8

## (c) F C錠の処方

表 1 8

成分	含量(m g)			
	実施例番号			
	11	12	13	14
(b)の裸錠	120	120	120	120
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.95	1.95	1.95	1.95
酸化チタン	0.6	0.6	0.6	0.6
濃グリセリン	0.45	0.45	0.45	0.45
カルナバロウ	微量	微量	微量	微量

## 5 B. 製造方法

上記表 1 6、表 1 7 および表 1 8 の処方に従い、実施例 1 - B に準じて、顆粒、裸錠および F C 錠を順次調製し、各々、上記表 1 8 に記載の処方を有する F C 錠 (20 m g 錠) を得た。

## C. 溶出試験

10 上記 F C 錠 (20 m g 錠) について実施例 1 - C と同様にして溶出試験を行った。その結果を表 1 9 に示す。

表 1 9

F C錠(20mg錠)1錠の溶出試験 (溶出率：%)

実施例番号	0分	5分	10分	15分	30分	45分
11	0	51	76	84	91	93
12	0	41	78	86	93	96
13	0	48	74	82	89	92
14	0	54	72	78	85	88

上記実施例 11～14 の錠剤のように、顆粒の水溶性賦形剤を変え、また第二崩壊剤の種類および配合割合を変えて調製した本発明の製剤も、いずれも、速溶解性を示し、またそれらの 15 分での溶出率は、前記実施例 1 の 10mg 錠 2 錠のそれと比較していずれも±10%以内にあり、同等の溶出挙動を示した。

実施例 15～18

A. 化合物 1 の含量 20mg の F C錠(20mg錠)の処方

実施例 1 と同様に下記の組成からなる顆粒、裸錠および F C錠を製造した。

(a) 顆粒の処方

表 2 0

成分	含量(mg)			
	実施例番号			
	15	16	17	18
化合物 1	20	20	20	20
乳糖	37.6	37.6	37.6	37.6
クロスカルメロースナトリウム	6	6	6	6
ポビドン(ポリビニルピロリドン)	2.4	2.4	2.4	2.4

## (b) 裸錠の処方

表 2 1

成分	含量(m g)			
	実施例番号			
	15	16	17	18
(a)の顆粒	67.2	67.2	67.2	67.2
乳糖	52	35	17	35
結晶セルロース		17	35	
無水リン酸水素カルシウム				17
ステアリン酸マグネシウム	0.8	0.8	0.8	0.8

## (c) F C錠の処方

表 2 2

成分	含量(m g)			
	実施例番号			
	15	16	17	18
(b)の裸錠	120	120	120	120
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.95	1.95	1.95	1.95
酸化チタン	0.6	0.6	0.6	0.6
濃グリセリン	0.45	0.45	0.45	0.45
カルナバロウ	微量	微量	微量	微量

## 5 B. 製造方法

上記表 2 0、表 2 1 および表 2 2 の処方に従い、実施例 1 - B に準じて、顆粒、裸錠および F C 錠を順次調製し、各々、上記表 2 2 に記載の処方を有する F C 錠 (20 m g 錠) を得た。

## C. 溶出試験

10 上記 F C 錠 (20 m g 錠) について実施例 1 - C と同様にして溶出試験を行った。その結果を表 2 3 示す。

表 2 3

F C錠(20mg錠)1錠の溶出試験 (溶出率：%)

実施例番号	0分	5分	10分	15分	30分	45分
15	0	53	75	84	92	94
16	0	45	74	81	89	92
17	0	40	72	80	88	91
18	0	58	76	83	92	94

上記実施例15～18の錠剤のように、顆粒の水溶性賦形剤を変え、また第二崩壊剤の種類および配合割合を変えて調製した本発明の製剤も、いずれも、速溶解性を示し、またそれらの15分での溶出率は、前記実施例1の10mg錠2錠のそれと比較していずれも±10%以内にあり、同等の溶出挙動を示した。

## 実施例19

## A. 化合物1の含量20mgのF C錠(20mg錠)の処方

実施例1と同様に下記の組成からなる顆粒、裸錠およびF C錠を製造した。

## (a) 顆粒の処方

表 2 4

成分	含量(mg)
	実施例番号
	19
化合物1	20
D-マンニトール	94
クロスカルメロースナトリウム	8
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5

## (b) 裸錠の処方

表 2 5

成分	含量(mg)
	実施例番号
	19
(a)の顆粒	127
乳糖	31
ステアリン酸マグネシウム	2



## (c) F C錠の処方

表 2 6

成分	含量(m g)
	実施例番号
	19
(a)の裸粒	160
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.95
酸化チタン	0.6
ポリエチレングリコール	0.45
カルナバロウ	微量

## B. 製造方法

上記表 2 4、表 2 5 および表 2 6 の処方に従い、実施例 1 - B に準じて、顆粒、  
5 裸錠および F C 錠を順次調製し、各々、上記表 2 6 に記載の処方を有する F C 錠  
(20 m g 錠)を得た。

## C. 溶出試験

上記 F C 錠(20 m g 錠)について実施例 1 - C と同様にして溶出試験を行った。  
その結果を表 2 7 示す。

10 表 2 7

F C 錠(20 m g 錠) 1 錠の溶出試験				(溶出率：%)	
実施例番号	0分	10分	15分	30分	45分
19	0	89	92	95	97

上記実施例 1 9 の錠剤のように、顆粒の水溶性賦形剤を変え、また第二崩壊剤  
の種類および配合割合を変えて調製した本発明の製剤も、いずれも、速溶解性を  
示し、またそれらの 1 5 分での溶出率は、前記実施例 1 の 1 0 m g 錠 2 錠のそれ  
と比較していずれも±10%以内にあり、同等の溶出挙動を示した。

## 15 実施例 2 0 ~ 2 3

## A. 化合物 1 の含量 4 0 m g の F C 錠(4 0 m g 錠)の処方

実施例 1 と同様に下記の組成からなる顆粒、裸錠および F C 錠を製造した。

## (a) 顆粒の処方

表 2 8

成分	含量(m g)			
	実施例番号			
	20	21	22	23
化合物 1	40	40	40	40
D-マンニトール	188	188	132	132
コーンスターチ	—	—	56	56
クロスカルメロースナトリウム	16	16	12	12
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	8	12	8	8

## (b) 裸錠の処方

表 2 9

成分	含量(m g)			
	実施例番号			
	20	21	22	23
(a) の顆粒	252	256	248	248
乳糖	80	60	150	—
結晶セルロース	—	—	—	150
ステアリン酸マグネシウム	4	4	2	2

## 5 (c) F C錠の処方

表 3 0

成分	含量(m g)			
	実施例番号			
	20	21	22	23
(b) の裸錠	336	320	400	400
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.6	2.6	—	—
酸化チタン	0.8	0.8	—	—
ポリエチレングリコール	0.6	0.6	—	—
カルナバロウ	微量	微量	—	—

## B. 製造方法

上記表 2 8、表 2 9 および表 3 0 の処方に従い、実施例 1 - B に準じて、顆粒、

裸錠若しくはF C錠を順次調製し、各々、上記表 2 9 および 3 0 に記載の処方を有する裸錠若しくはF C錠(4 0 m g 錠)を得た。

### C. 溶出試験

上記裸錠(実施例番号 2 2 および 2 3)およびF C錠(実施例番号 2 0 および 2 1)について実施例 1 - C と同様にして溶出試験を行った。その結果を表 3 1 示す。

表 3 1

裸錠若しくはF C錠 1 錠の溶出試験(溶出率：%)

実施例番号	0分	10分	15分	30分	45分
20	0	82	90	94	96
21	0	83	92	97	97
22	0	85	94	97	98
23	0	83	86	87	87

上記実施例 2 0 ～ 2 3 の錠剤のように、顆粒の処方を変え、また第二崩壊剤の種類および配合割合を変えるとともに 4 0 m g 錠とした本発明の製剤も、いずれも、速溶解性を示し、またそれらの 1 5 分での溶出率は、前記実施例 1 の 1 0 m g 錠 4 錠のそれと比較していずれも± 1 0 %以内あり、同等の溶出挙動を示した。

### 実施例 2 4 ～ 2 7

#### A. 化合物 1 の含量 4 0 m g の裸錠(4 0 m g 錠)の処方

実施例 1 と同様に下記の組成からなる裸錠を製造した。

## 裸錠の処方

表 3 2

成分	含量(m g)			
	実施例番号			
	24	25	26	27
化合物 1	40	40	40	40
D-マンニトール	132	255	188	325
コーンスターチ	56	70	—	—
クロスカルメロースナトリウム	12	20	12.5	20
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	8	12	7.5	12
ステアリン酸マグネシウム	2	3	2	3

## B. 製造方法

5 上記表 3 2 の実施例 2 4 の組成物を、以下の製造方法にて裸錠を調製した。実施例 2 5、2 6、2 7 の組成物も以下の方法に準じて行った。

## (1) 結合液の調製：

水溶性高分子結合剤のヒドロキシプロピルメチルセルロース(12 g)を精製水(228 g)に溶解後し、これを結合液とした。

## (2) 造粒：

10 化合物 1(60 g)と水溶性賦形剤のD-マンニトール(198 g)と第一崩壊剤のクロスカルメロースナトリウム(18 g)、コーンスターチ(84 g)を流動層造粒機(マルチプレックスMP-01/パウレック製)に仕込み、上記(1)で調製した結合液を用いて、下記条件でスプレー造粒して、実施例 2 4 の顆粒を得た。

## 造粒条件

15 給気温度：70℃

風量：50 m<sup>3</sup>/h r

スプレー速度：10 g/分

スプレーノズル径：1.2 mm

スプレー圧力：0.15 MPa/cm<sup>2</sup>

20 ガン位置：下段

## (3) 配合

上記(2)で得た顆粒に滑沢剤のステアリン酸マグネシウム 3 g (得量に応じて仕込み補正)を配合(40rpm、5分)した。

(4)打錠：

上記(3)で調製した打錠用顆粒をCleanpress Correct12HUK(菊水製作所)を用いて下記条件で打錠して、表32に示す処方をも有する裸錠を得た。

C. 溶出試験

上記裸錠(40mg錠)について実施例1-Cと同様にして溶出試験を行った。その結果を表33示す。

表33

裸錠(40mg錠)1錠の溶出試験

(溶出率：%)

実施例番号	0分	10分	15分	30分	45分
24	0	74	87	91	98
25	0	90	98	99	100
26	0	87	95	97	98
27	0	84	94	97	98

上記実施例24～27の錠剤のように、顆粒の処方および配合割合を変えて40mg錠とした本発明の製剤も、いずれも、速溶解性を示し、またそれらの15分での溶出率は、前記実施例1の10mg錠4錠のそれと比較していずれも±10%以内若しくは85%以上であり、同等の溶出挙動を示した。

実施例28

A. 化合物1の含量40mgの顆粒、裸錠およびFC錠(40mg錠)の処方

実施例1と同様に下記の組成からなる顆粒、裸錠およびFC錠を製造した。

## (a) 顆粒の処方

表 3 4

成分	含量(m g)
	実施例番号
	28
化合物 1	40
D-マンニトール	188
クロスカルメロースナトリウム	16
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10

## (b) 裸錠の処方

表 3 5

成分	含量(m g)
	実施例番号
	28
(a) の顆粒	254
乳糖	62
ステアリン酸マグネシウム	4

5

## (c) F C 錠の処方

表 3 6

成分	含量(m g)
	実施例番号
	28
(b) の顆粒	320
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.6
酸化チタン	0.8
ポリエチレングリコール	0.6
カルナウバロウ	微量

## B. 製造方法

## (1) 結合液の調製:

水溶性高分子結合剤のヒドロキシプロピルメチルセルロース(30 g)を精製水(570 g)に溶解後し、これを結合液とした。

10

## (2) 造粒:

化合物A(120 g)とD-マンニトール(564 g)および第一崩壊剤のクロスカルメロースナトリウム(48 g)を流動層造粒機(マルチプレックスMP-01/パウレック製)に仕込み、上記(1)で調製した結合液を用いて、下記条件でスプレー造粒して、処方(a)を有する顆粒を得た。

5 造粒条件

給気温度：60℃

風量：50 m<sup>3</sup>/h r

スプレー速度：10 g/分

スプレーノズル径：1.2 mm

10 スプレー圧力：0.12 MPa / cm<sup>2</sup>

ガン位置：中段

(3) 顆粒と第二崩壊剤の混合：

15 上記(2)で調製した造粒物723.9 gに第二崩壊剤としての乳糖(176.7 g)を加え、小型V型混合機(筒井理化学器械)を用いて、混合(40 rpm、15分)した。引き続き、フィッツミル(ホソカワミクロン)を用いて、混合(2350 rpm、ナイフ、16メッシュ)した。混合終了後、滑沢剤のステアリン酸マグネシウム11.4 g(得量により仕込み補正)を配合し、混合(40 rpm、5分)した。

(4) 打錠：

20 上記(3)で調製した打錠用顆粒をCleanpress Correct12HUK(菊水製作所)を用いて下記条件で打錠して、処方(b)を有する裸錠を得た。

(5) コーティング：

25 上記(4)で調製した裸錠をハイコーターHCT30N(フロイント産業)を用い、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化チタン、ポリエチレングリコールおよびカルナウバロウからなるコーティング剤にて皮膜量が4 mgになるように下記条件でコーティングを行い、処方(c)を有するFC錠を得た。

FC条件

給気温度：80℃

風量：0.6 m<sup>3</sup>/分

パン回転数：25 rpm

スプレー圧：0.15 MPa

液速：5 g/分

ガン距離：11 cm

## 5 C. 溶出試験

上記FC錠(40 mg錠)について実施例1-Cと同様にして溶出試験を行った。その結果を表37示す。

溶出試験結果

表37

実施例番号	10分	15分	30分	45分
28	81	90	94	96

## 10 比較例1

標準的な処方及び製造方法での溶出性1

標準的な処方・製造方法で得られる製剤の溶出性を評価するための比較例として、従来の技術で製造した錠剤の溶出性を評価した。

### A. FC錠(20 mg錠)の製造

15 下記処方に従い、水難溶性の有効成分と代表的な水溶性賦形剤である乳糖、崩壊剤であるコーンスターチを流動層造粒機に仕込み、水溶性高分子溶液でスプレー造粒し、得られた造粒物にステアリン酸マグネシウムを配合後、打錠して裸錠を調製し、ついでフィルムコーティングを施し、FC錠(20 mg錠)を製造した。

(a)裸錠の処方

## 20 表38

成分	含量(mg)
化合物1	20
乳糖	70.0
コーンスターチ	22.0
クロスカルメロースナトリウム	6
ポリビニルアルコール	1.2
ステアリン酸マグネシウム	0.8



## (b) F C錠の処方

表 3 9

成分	含量(m g)
(a)の裸錠	120
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.95
酸化チタン	0.6
濃グリセリン	0.45
カルナバロウ	微量

## B. 溶出試験

5 実施例 1 - Cと同様にして、上記比較例 1 の F C錠(20mg錠)について溶出試験を行った。その結果を表 4 0 に示す。

表 4 0

F C錠(20mg錠) 1錠の溶出試験					(溶出率：%)	
比較例	0分	5分	10分	15分	30分	45分
1	0	35	56	68	71	86

10 上記溶出試験からも明らかなように、従来の技術による比較例 1 の F C錠(20mg錠)では、溶出率は15分で、68%にすぎず、30分でも71%と低く、本発明の実施例 2 ~ 19 の F C錠(20mg錠)に比べて溶解性は著しく劣っているほか、その15分での溶出率は、実施例 1 の 10mg錠 2錠の15分での溶出率に比べて20%以上低く、溶出挙動も明らかに異なっている。

## 比較例 2

## 標準的な処方及び製造方法での溶出性 2

15 比較例 2 では、比較例 1 と同様に、従来の技術で製造した F C錠(20mg錠)の溶出性を評価した。

## A. F C錠(20mg錠)の製造

20 下記処方に従い、前記実施例 1 と同様にして、水難溶性の有効成分と代表的な崩壊剤である結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウムを混合し、混合物にステアリン酸マグネシウムを配合後、打錠して裸錠を調製し、ついでフィルムコーティングを施し、F C錠(20mg錠)を製造した。

## (a) 裸錠の処方

表 4 1

成分	含量(mg)
化合物 1	20
結晶セルロース	70.0
無水リン酸水素カルシウム	23.2
ステアリン酸マグネシウム	0.8

## (b) F C 錠の処方

表 4 2

成分	含量(mg)
(a) の裸錠	120
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.95
酸化チタン	0.6
濃グリセリン	0.45
カルナバロウ	微量

5

## B. 溶出試験

実施例 1 - C と同様にして上記比較例 2 の F C 錠 (20 mg 錠) について溶出試験を行った。その結果を表 4 3 に示す。

表 4 3

F C 錠 (20 mg 錠) 1 錠の溶出試験					(溶出率 : %)	
比較例	0分	5分	10分	15分	30分	45分
2	0	42	57	63	70	75

10

上記溶出試験からも明らかなように、従来の技術による比較例 2 の F C 錠 (20 mg 錠) では、溶出率は 15 分で、63% にすぎず、30 分でも 70% と低く、本発明の実施例 2 ~ 19 の F C 錠 (20 mg 錠) に比べて溶解性は著しく劣っているほか、その 15 分での溶出率は、実施例 1 の 10 mg 錠 2 錠の 15 分での溶出率に比べて約 25% も低く、溶出挙動も明らかに異なっている。

## 比較例 3

15

## 標準的な処方及び製造方法での溶出性 3

比較例 3 では、従来の技術で製造した F C 錠 (40 mg 錠) の溶出性を評価した。

## A. F C 錠 (40 mg 錠) の調製

下記処方に従い、代表的な水溶性賦形剤であるマンニットを流動層造粒機に仕込み、水難溶性の有効成分を水溶性高分子結合剤溶液に分散懸濁した結合液にてスプレー造粒し、得られた造粒物にステアリン酸マグネシウムを配合後、打錠して裸錠を調製し、ついでフィルムコーティングを施し、F C錠(40mg錠)を製造した。

(a)裸錠の処方

表 4 4

成分	含量(mg)
化合物 1	40
マンニット	77.0
クロスカルメロースナトリウム	12
ポリビニルアルコール	4.8
ステアリン酸マグネシウム	0.9

(b) F C錠の処方

表 4 5

成分	含量(mg)
(a)の裸錠	134.7
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.95
酸化チタン	0.6
濃グリセリン	0.45
カルナバロウ	微量

B. 溶出試験

実施例 1-Cと同様にして上記比較例 3 の F C錠(40mg錠)について溶出試験を行った。その結果を表 4 6 に示す。

表 4 6

F C錠(40mg錠) 1錠の溶出試験					(溶出率：%)	
比較例	0分	5分	10分	15分	30分	45分
3	0	26	53	74	84	88

上記溶出試験からも明らかなように、従来の技術による比較例 3 の F C錠(40mg錠)では、溶出率は15分で、74%にすぎず、30分でも84%で、本発明の実施例 20～28の錠剤(40mg錠)に比べて溶解性は劣っているほか、

その15分での溶出率は、実施例1の10mg錠4錠の15分での溶出率に比べて10%以上低く、溶出挙動も異なっている。

5 以上のとおり、従来技術にしたがって調製した比較例1～3の製剤では、いずれも溶解性が劣り、所望の溶出挙動を示さないため、有効成分の含量が異なる場合の同等の溶出挙動を示す経口製剤を得るとの目的は達せられなかった。

#### 産業上の利用の可能性

10 本発明の水難溶性成分を有効成分とする含有する崩壊性が良好な経口製剤は、経口投与された場合に消化管内での有効成分の溶出性に優れ、かつ有効成分の含量が異なる製剤間で同等の溶出挙動を示すことができる。したがって、本発明によれば、有効成分含量の異なる種々の製剤を調製することにより、個々の患者に応じて最も適した薬剤の選択を可能にし、臨床上極めて有用な薬剤を提供することができる。

## 請 求 の 範 囲

1. 水難溶性の有効成分と水溶性高分子結合剤を含有する水懸濁液を水溶性賦形剤と第一崩壊剤の混合物に散布しながら造粒して得られる造粒物と、第二崩壊剤との混合物からなる崩壊性が良好な経口製剤。  
5
2. 崩壊性が良好な経口製剤が錠剤の形態である、請求項 1 記載の経口製剤。
3. 水溶性賦形剤と第一崩壊剤からなる内層上に、水溶性高分子結合剤の層を介して水難溶性有効成分含有層を設けてなる有効成分含有積層体と、第二崩壊剤との混合物からなる崩壊性が良好な経口製剤。
- 10 4. 水溶性高分子結合剤の水溶液を、水難溶性の有効成分、水溶性賦形剤および第一崩壊剤の混合物に散布しながら造粒して得られる造粒物と、第二崩壊剤との混合物からなる崩壊性が良好な経口製剤。
5. 崩壊性が良好な経口製剤が錠剤の形態である、請求項 4 記載の経口製剤。
6. 水難溶性の薬物、水溶性賦形剤および第一崩壊剤が水溶性高分子結合剤を介して相互に結合した有効成分含有造粒物と第二崩壊剤との混合物からなる崩壊性が良好な経口製剤。  
15
7. 水難溶性の有効成分と水溶性高分子結合剤を含有する水懸濁液を糖アルコールと第一崩壊剤の混合物に散布しながら造粒して得られる造粒物からなる崩壊性が良好な経口製剤。
- 20 8. 崩壊性が良好な経口製剤が錠剤の形態である、請求項 7 記載の経口製剤。
9. 糖アルコールと第一崩壊剤からなる内層上に、水溶性高分子結合剤の層を介して水難溶性有効成分含有層を設けてなる有効成分含有積層体からなる崩壊性が良好な経口製剤。
10. 水溶性高分子結合剤の水溶液を、水難溶性の有効成分、糖アルコールおよび第一崩壊剤の混合物に散布しながら造粒して得られる造粒物からなる崩壊性が良好な経口製剤。  
25
11. 崩壊性が良好な経口製剤が錠剤の形態である、請求項 10 記載の経口製剤。
12. 水難溶性の薬物、糖アルコールおよび第一崩壊剤が水溶性高分子結合剤

を介して相互に結合した有効成分含有造粒物からなる崩壊性が良好な経口製剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07983

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K9/16, A61K9/20, A61K9/30, A61K31/496, A61K45/00, A61K47/10,  
A61K47/26, A61K47/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K9/16, A61K9/20, A61K9/30, A61K31/496, A61K45/00, A61K47/10,  
A61K47/26, A61K47/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2000-86509 A (Taisho Yakuhin Kogyo K.K.), 28 March, 2000 (28.03.00) (Family: none)	1, 2, 4, 5, 7, 8, 10-12
Y		3, 6, 9
X	EP 860169 A2 (Green Cross Corporation), 13 October, 1998 (13.10.98),	1, 2, 4, 5, 7, 8, 10-12
Y	& JP 10-273440 A & US 5942249 A	3, 6, 9
X	JP 2000-86503 A (Pola Chemical Industries Inc.), 28 March, 2000 (28.03.00) (Family: none)	1, 2, 4, 5, 7, 8, 10-12
Y		3, 6, 9
Y	JP 61-148114 A (Teijin, Limited), 05 July, 1986 (05.07.86) (Family: none)	3, 6, 9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not  
 considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing  
 date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
 cited to establish the publication date of another citation or other  
 special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
 means  
 "P" document published prior to the international filing date but later  
 than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or  
 priority date and not in conflict with the application but cited to  
 understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
 step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
 considered to involve an inventive step when the document is  
 combined with one or more other such documents, such  
 combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
 29 November, 2001 (29.11.01)

Date of mailing of the international search report  
 11 December, 2001 (11.12.01)

Name and mailing address of the ISA/  
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K9/16, A61K9/20, A61K9/30, A61K31/496, A61K45/00, A61K47/10, A61K47/26, A61K47/30

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K9/16, A61K9/20, A61K9/30, A61K31/496, A61K45/00, A61K47/10, A61K47/26, A61K47/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2000-86509 A (大正薬品工業株式会社) 28. 3月. 2000 (28. 03. 00) (ファミリーなし)	1, 2, 4, 5, 7, 8, 10-12
Y		3, 6, 9
X	EP 860169 A2 (株式会社ミドリ十字) 13. 10月. 1998 (13. 10. 98)	1, 2, 4, 5, 7, 8, 10-12
Y	& JP 10-273440 A & US 5942249 A	3, 6, 9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 11. 01

国際調査報告の発送日

11.12.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4 P

9840

電話番号 03-3581-1101 内線 3490



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P 2000-86503 A (ポーラ化成工業株式会社) 28. 3月. 2000 (28. 03. 00) (ファミリーなし)	1, 2, 4, 5, 7, 8, 10-12
Y		3, 6, 9
Y	J P 61-148114 A (帝人株式会社) 5. 7月. 1986 (05. 07. 86) (ファミリーなし)	3, 6, 9